

**HISTOLOGISCHE NIERENVERÄNDERUNGEN
NACH ISOLIERTER ORGANPERFUSION**

von

Roman Bogdan

aus

Kowno/Litauen

1969 № 220

Aus der Chirurgischen Klinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. med. G. Hegemann

HISTOLOGISCHE NIERENVERÄNDERUNGEN NACH ISOLIERTER ORGANPERFUSION

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von
Roman Bogdan
aus
Kowno/Litauen

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg.



Dekan: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. A. Kröncke

Referent: Priv. Doz. Dr. H. Bünte

Coreferent: Prof. Dr. G. Hegemann

Tag der mündlichen Prüfung: 3. 6. 1969

Nicht versäumen möchte ich es,
Herrn Prof. G. Hegemann
für die Überlassung des Themas sowie
Herrn OA. Priv. Doz. Dr. Bunte
für die stets überaus freundliche Unterstützung
und Beratung auf das Herzlichste zu danken.

Mein weiterer Dank gilt
Herrn Dr. med. Heller vom Pathologischen Institut,
der mir freundlicherweise bei der Beurteilung der
Präparate behilflich war.

Inhaltsverzeichnis:

	Seite
A. Einleitung	1
B. Material und Methodik	2
C. Ergebnisse	4
1. Reihenfolge nach der Perfusionszeit	4
2. Reihenfolge nach der Anoxiezeit	29
D. Diskussion	30
E. Zusammenfassung	32

A. Einleitung

Da die Möglichkeit der Dialysenbehandlung heutzutage zahlenmäßig immer noch verhältnismäßig gering ist, muß bei jedem Patienten mit irreversibler Niereninsuffizienz die Indikation zur Nierentransplantation geprüft werden, da viele Patienten wenigstens einige Jahre unabhängig von der Künstlichen Niere leben können (1). Da Heterotransplantate noch nicht dauerhaft zur Einheilung gebracht werden können, kommen nur Nieren lebender Spender oder Leichennieren in Frage (1).

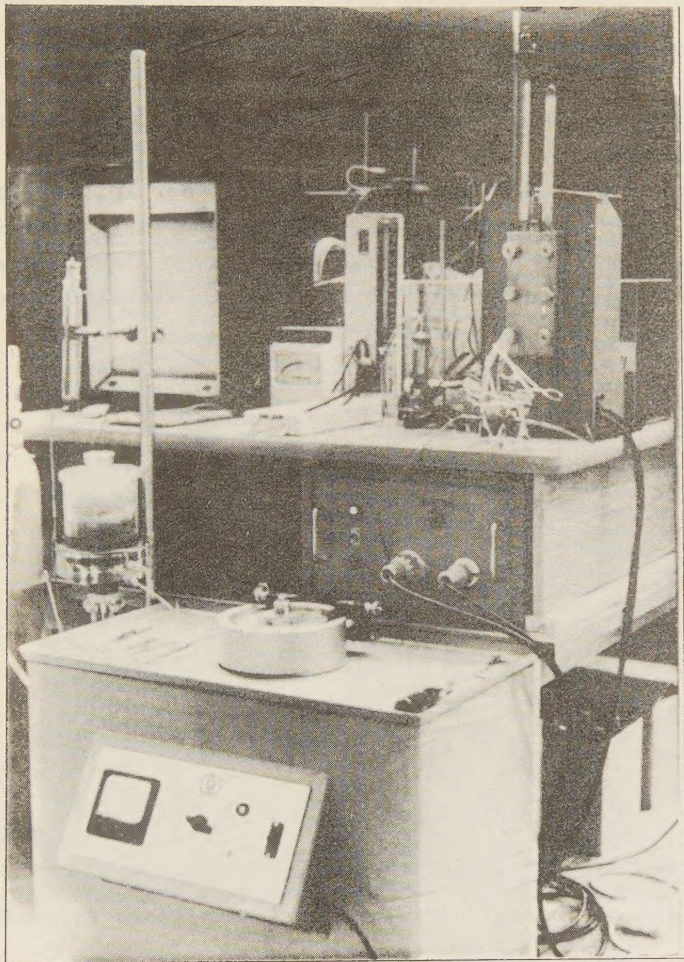
Bei der Verwendung von Leichennieren wird der Zeitraum, in dem die Niere nicht durchblutet ist, von der Entnahme des Transplantates bis zur Vorbereitung des Empfängers mit Hilfe der Nierenperfusion und Abkühlung überwunden (1).

Die Histologische Untersuchung von Nierenpräparaten nach isolierter Organperfusion ist nun von Bedeutung, weil man auf Grund der morphologischen Veränderungen, zusammen mit den funktionellen Veränderungen, beurteilen kann, ob und wie lange ein isoliertes und perfundiertes Organ sich für die Transplantation eignet.

B. Material und Methodik

Zur isolierten Perfusion wurden 18 Nieren von 18 Jungen verwendet. Nach der Entnahme aus dem Versuchstier wurde das jeweilige Organ an einer an der Erlanger Universitäts-Klinik entwickelten Apparatur perfundiert, wobei Perfusionszeit und Anoxiezeit von Organ zu Organ verändert wurden.

Das Gerät besteht aus den Bauteilen einer kleinen Herz-Lungenmaschine, in deren Kreislauf das Transplantat angeschlossen wird, und aus einer Kühleinheit, die es gestattet das zirkulierende Volumen und das Transplantat selbst auf etwa 15 Grad Celsius abzukühlen. Diese Kühleinheit arbeitet mit Halbleiterkühlblöcken, die eine besonders exakte Temperaturregelung erlauben (1). Als Perfusionslösungen wurden Gemische aus Hämaccel, Macrodex und Blut verwendet, denen jeweils 25 000 E Liquemin sowie 10 Mega Penicillin beigefügt wurden. Die Temperatur der Perfusionslösung sowie des Transplantats betrug stets 15 Grad Celsius. Nach beendeter Perfusion wurden die Organe in üblicher Weise fixiert, geschnitten und mit Hämatoxilin-Eosin gefärbt.



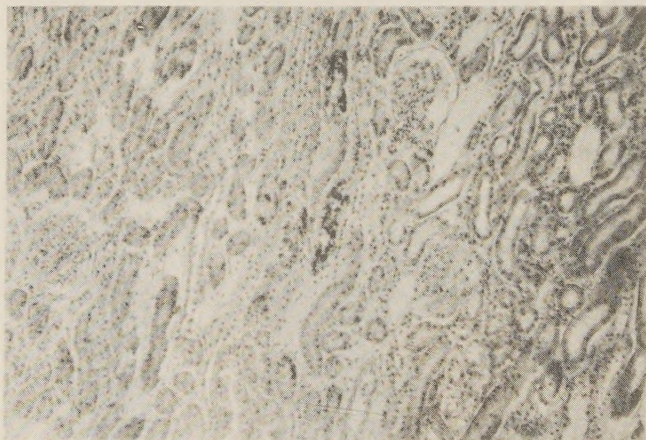
Ansicht der Perfusionsapparatur

C. Ergebnisse

1. Reihenfolge nach der Perfusionszeit

Das Präparat Nr. 1 hat mit 5 Stunden die kürzeste Perfusionszeit.

Histologisch sieht man die Hauptstücke der Epithelien z. T. trüb geschwollen. In den Tubulusepithelien vereinzelt feinkörniges Material von brauner Eigenfarbe. Im Interstitium finden sich keine zellulären Infiltrate, die Gefäße sind zumeist leer.

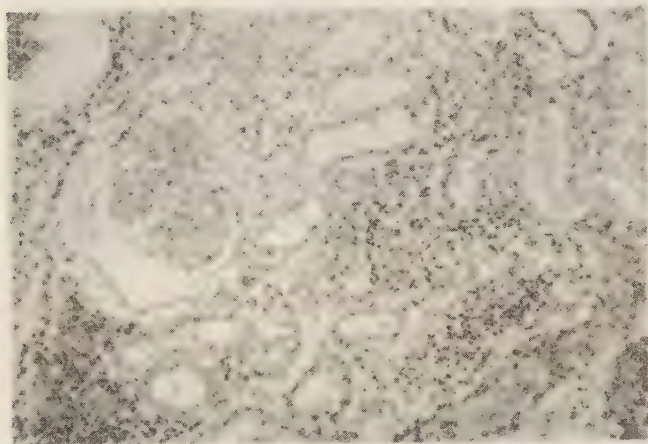


Präparat Nr. 1:

Niere nach 5-stündiger Perfusion bei 17-minütiger Anoxie.

Teilweise trübe Schwellung der Hauptstücke.
In den Epithelien einzelner Tubuli erkennt man feinkörniges, braunes Material.

Im Präparat Nr. 2, das 6 1/4 Stunden perfundiert wurde, finden sich die Zeichen einer chronischen, granulierenden Entzündung.



Präparat Nr. 2:

Niere nach 6 1/4-stündiger Perfusion bei 12-minütiger Anoxie.

Massive Chronische Pyelonephritis (granulierend).

Nach 10-stündiger Perfusion ist in Präparat Nr. 3 eine mittelstarke ödematöse Verbreiterung des Interstitiums in Mark und Rinde zu sehen. Die Glomerula sind unauffällig.

Präparat Nr. 3:

Niere nach 10-stündiger Perfusion bei 30-minütiger Anoxie.

Man erkennt deutlich die ödematöse Verbreiterung in Rinde und Mark. Glomerula unauffällig.



Niere Nr. 4 wurde 11 Stunden perfundiert. Hier finden sich trüb geschwollene Tubuli mit geronnenem Eiweiß in den Lichtungen. Einzelne Abschnitte sind geringgradig verfettet.

Präparat Nr. 4:

Niere nach 11-stündiger Perfusion bei 21-minütiger Anoxie.

Trübe Schwellung der Tubuli mit teilweisem Zelltod. Geringgradige Verfettung einzelner Abschnitte.

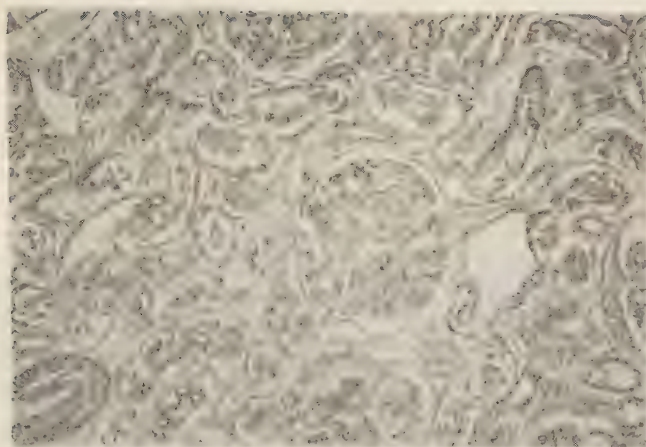


Präparat Nr. 5 zeigt nach 12-stündiger Perfusion zumeist scharf begrenzte Tubuli, in deren Lichtungen wiederum geronnenenes Eiweiß zu sehen ist. In einzelnen Glomerulaschlingen ist ein homogenes, blauviolett Material abgelagert. Sonst ist das Organ unauffällig.

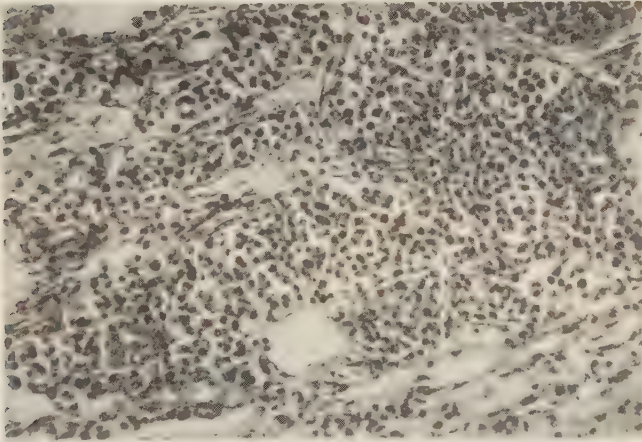
Präparat Nr. 5:

Niere nach 12-stündiger Perfusion bei 22-minütiger Anoxie.

Man erkennt in den Schlingen des abgebildeten Glomerulums ein homogenes, blauviolett Material. In den Tubuluslichtungen geronnenes Eiweiß.



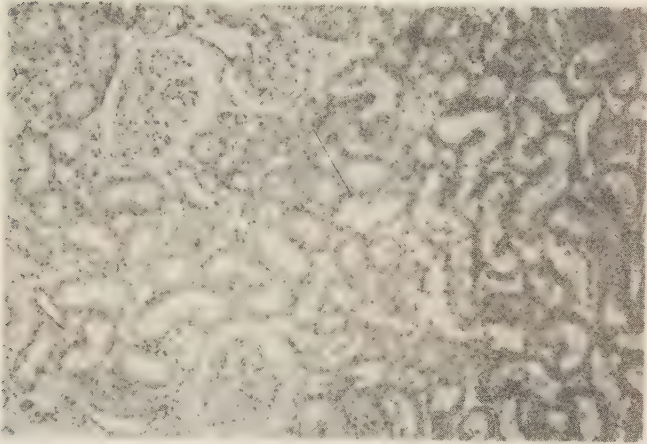
Nach 15-stündiger Perfusion finden sich im Präparat Nr. 6 im Interstitium herdförmige Ansammlungen von Plasmazellen, die gelegentlich nach Art einer abscedierenden Einschmelzung dicht liegen, so daß die Grundstrukturen hier weitgehend verwischt sind.



Präparat Nr. 6:

Niere nach 15-stündiger Perfusion bei 17-minütiger Anoxie.
Deutlich sind die Plasmazellen im Interstitium zu erkennen.

Im Präparat Nr. 7, 16 Stunden perfundiert, findet man die Tubuluslichtungen zumeist weit, die Tubulusepithelien leicht abgeflacht, in den Lichtungen geronnenes Eiweiß. Die Glomerula sind unauffällig.



Präparat Nr. 7:

Niere nach 16-stündiger Perfusion bei 22-minütiger Anoxie.
In den weiten Tubuluslichtungen geronnenes Eiweiß.
Die Glomerula sind unauffällig.

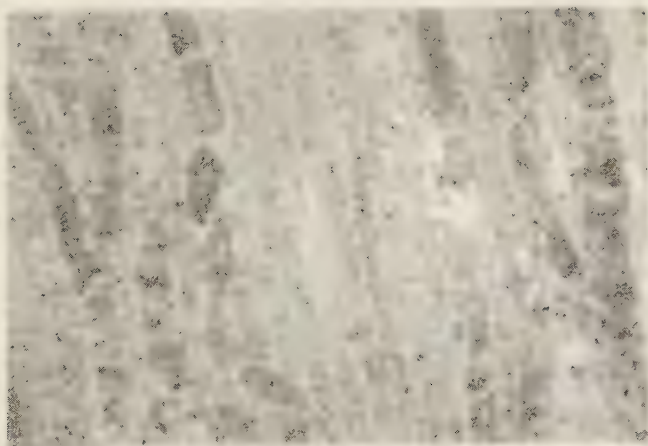
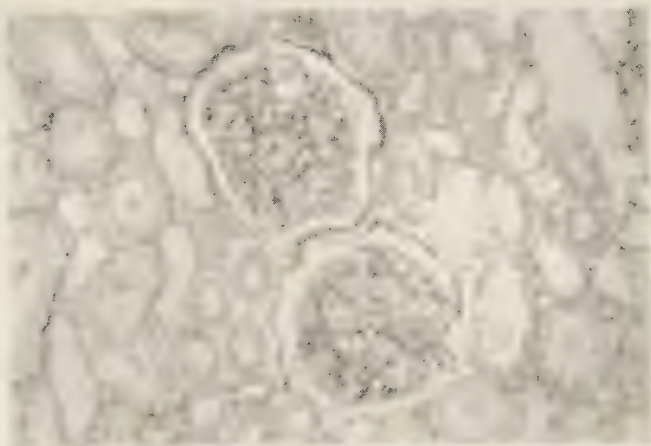
In Präparat Nr. 8 finden sich nach 21 3/4-stündiger Perfusion die Glomerula teilweise hyalin verquollen. Die Tubulusepithelien sind scharf begrenzt, in den Lichtungen z. T. geronnenes Eiweiß. Im Markanteil teilweise hämorrhagische Nekrosen.

Präparat Nr. 8:

Niere nach 21 3/4-stündiger Perfusion bei 22-minütiger Anoxie.

Deutliche Hyaline Verquellung in den abgebildeten Glomerula.

In den Tubuluslichtungen geronnenes Eiweiß. Auf der unteren Abbildung Hämorrhagische Nekrosen im Markgebiet.

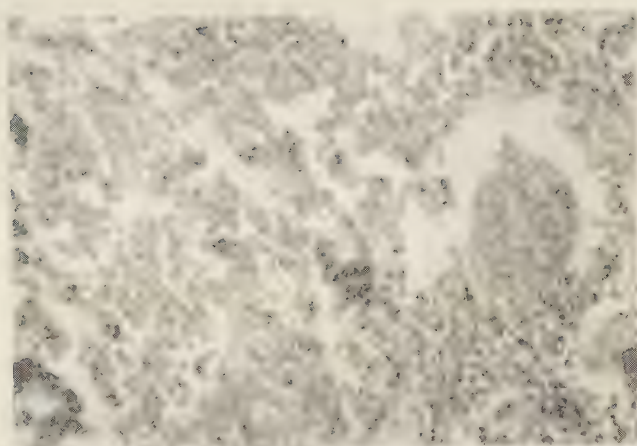


Präparat Nr. 9 wurde 22 Stunden perfundiert. In den Tubuluslichtungen wiederum Zeichen der Eiweißausscheidung. Ferner findet sich eine Pyelonephritis mit nekrotisierenden Granulierungen.

Präparat Nr. 9:

Niere nach 22-stündiger Perfusion bei 26-minütiger Anoxie.

- a) Bild der Pyelonephritis.
- b) In den meisten Tubuluslichtungen ist Eiweiß zu erkennen.

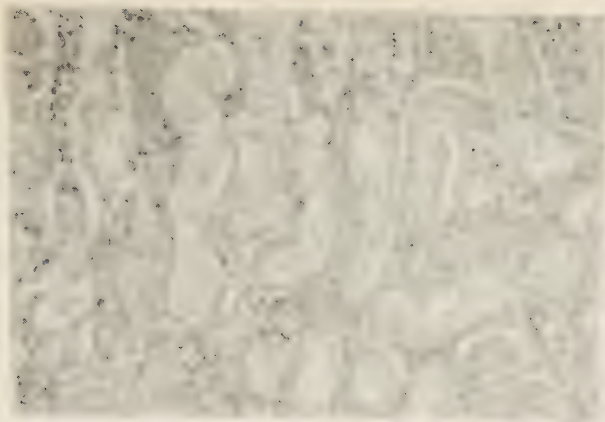


Die Niere Nr. 12 zeigt nach 24 $\frac{3}{4}$ -stündiger Perfusion eine stärker ausgeprägte Desquamation der Tubulusepithelien. Teilweise sind diese auch verfettet. Im Mark finden sich vereinzelte Verkalkungsherde.

Präparat Nr. 11:

Niere nach 24 $\frac{3}{4}$ -stündiger Perfusion bei 25-minütiger Anoxie.

- a) + b) Desquamation der Tubulusepithelien mit teilweiser Verfettung.
- c) Im Mark vereinzelt Verkalkungsherde.

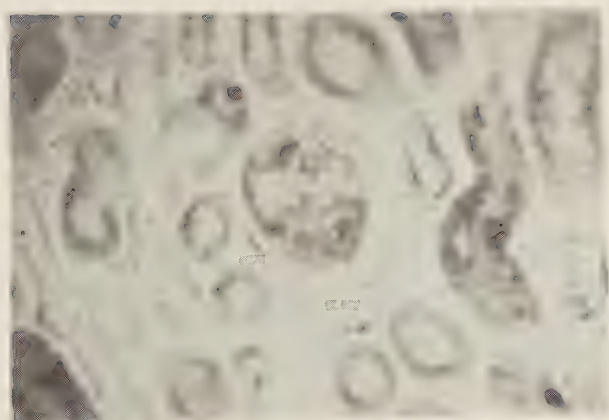


Präparat Nr. 10 nach 22 1/2 Stunden: Die Tubulusepithelien sind hier stark desquamiert, ihre Kerne pyknotisch. In den Lichtungen tropfiges Eiweiß. Zahlreiche Tubuli sind hauchförmig verfettet. Die Glomerula sind, bis auf gelegentliche Verdickungen der Basalmembran, unauffällig.

Präparat Nr. 10:

Niere nach 22,5-stündiger Perfusion bei 12-minütiger Anoxie.

- a) Deutliche Verdickung der Basalmembran des abgebildeten Glomerulums.
- b) Hauchförmige Verfettung der Tubulusepithelien. In der Mitte ein durch Fett verschlossenes Gefäß (Fettembolie).
- c) Zum Teil desquamierte Tubulusepithelien. Tropfiges Eiweiß in den Tubuluslichtungen.



Nach 25-stündiger Perfusion bietet die Niere Nr. 12
das Bild einer völligen Nekrose.

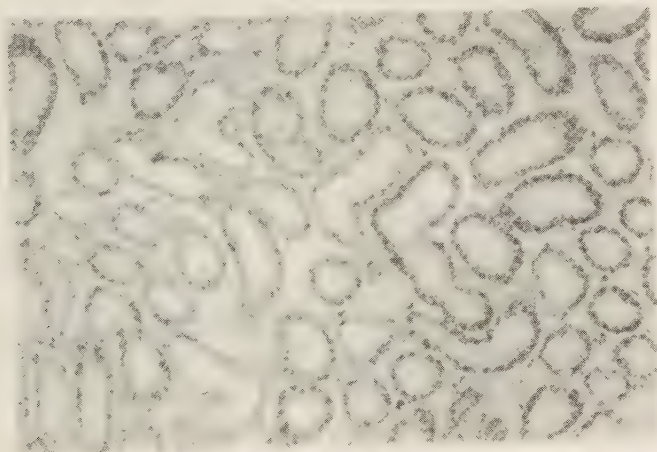


Präparat Nr. 12:

Niere nach 25-stündiger Perfusion bei 26-minütiger Anoxie.

a) + b) Völlige Nekrose des Gewebes.

Präparat Nr. 13, ebenfalls 25 Stunden perfundiert, ist bis auf eine schwach ausgeprägte Hydronephrose mit geringen Mengen Eiweiß in den Tubuluslichtungen, unauffällig.

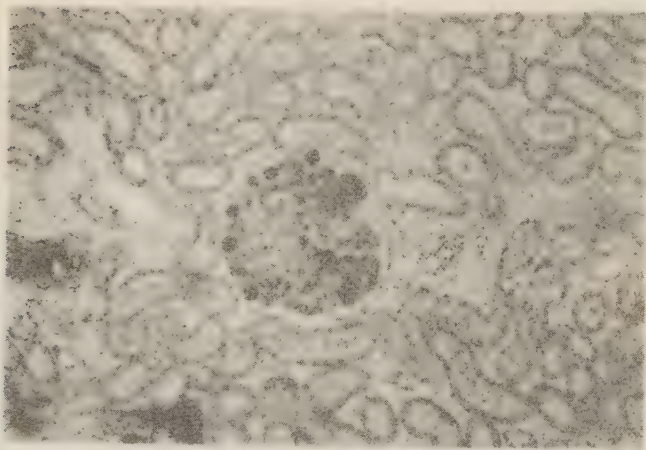


Präparat Nr. 13:

Niere nach 25-stündiger Perfusion bei 15-minütiger Anoxie.

Man erkennt das Bild einer schwach ausgeprägten Hydronephrose. In den erweiterten Tubuluslumina z. T. Eiweiß.

In Präparat Nr. 14 finden sich nach 27 Stunden Tubuli mit weiten Lichtungen, in ihnen geronnenes Eiweiß. In zahlreichen Glomerulagefäßen sieht man feinkrümeliges, blauviolett Material, das die Gefäßlichtungen z. T. völlig verstopft.

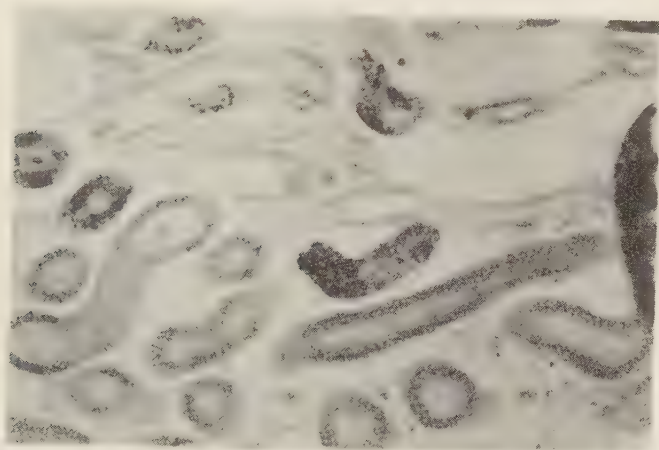


Präparat Nr. 14:

Niere nach 27-stündiger Perfusion bei 23-minütiger Anoxie.

In den weiten Tubuluslichtungen ist deutlich das geronnene Eiweiß zu erkennen. Die Gefäßschlingen des abgebildeten Glomerulums sind teilweise durch blauviolett Material verlegt.

Die Niere Nr. 15 bietet nach 27 1/2 Stunden außer einem Gebiet mit hauchartiger, tropfenförmiger Verfettung der Tubulusepithelien keine weiteren Veränderungen.



Präparat Nr. 15:

Niere nach 27,5-stündiger Perfusion bei 22-minütiger Anoxie.

Die Tubulusepithelien sind hauchförmig verfettet.

Präparat Nr. 16, achtundzwanzig Stunden perfundiert,
ist hochgradig autolytisch verändert.



Präparat Nr. 16:

Niere nach 28-stündiger Perfusion bei 19-minütiger Anoxie.

Im autolytisch veränderten Gewebe große Gasblasen.

In Präparat Nr. 17 finden sich nach 60-stündiger Perfusion ausgedehnte Blutungen an der Rinden-Markgrenze.



Präparat Nr. 17:

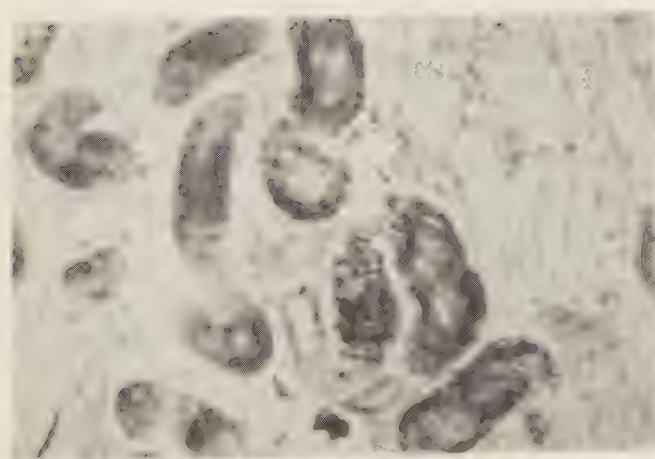
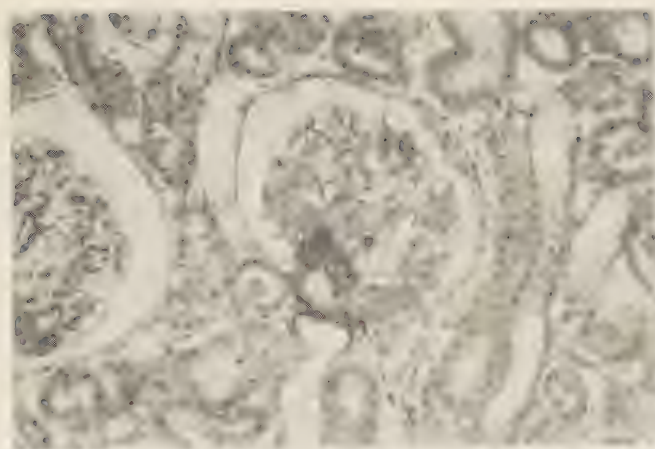
Niere nach 60-stündiger Perfusionszeit bei 20-minütiger Anoxie.
Deutliche Blutung an der Rinden-Markgrenze.

Die Niere Nr. 18 hat mit 80 Stunden die längste Perfusionszeit. In einzelnen Glomerulaschlingen finden sich Erythrocytenanballungen (SLUDGE). Die Tubulusepithelien sind mittelstark bis stark verfettet.

Präparat Nr. 18:

Niere nach 80-stündiger Perfusion bei 25-minütiger Anoxie.

- a) SLUDGE-Phänomen am unteren Pol des abgebildeten Glomerulums.
- b) Starke Tubulusepithelienverfettung.



2. Reihenfolge nach der Anoxiezeit

Die kürzeste Anoxiezeit hatten mit 12 Minuten die Präparate Nr. 2 und Nr. 10. In Nr. 2 findet sich eine Chron. Pyelonephritis, in Nr. 10 eine hauchförmige Verfettung der Tubulusepithelien.

Bei Niere Nr. 6 und Nr. 1 betrug die Anoxiezeit jeweils 17 Minuten. Die Veränderungen sind unter A. beschrieben.

Es folgt Niere Nr. 16 mit 19 Minuten. Das Organ ist hochgradig autolytisch verändert.

Nr. 17 und Nr. 4 hatten eine Anoxiezeit von je 20 Minuten. Nr. 17: Ausgedehnte Blutungen an der Rinden-Markgrenze. Nr. 4: Die Tubuli sind hier trüb geschwollen, in ihren Lichtungen geronnenes Eiweiß. Einzelne Abschnitte sind geringgradig verfettet.

Niere Nr. 8, 5 und 15 hatten eine Anoxiezeit von je 22 Minuten. Die Präparate sind ausführlich unter A. beschrieben.

Niere Nr. 14 war 23 Minuten anoxisch. Beschreibung wieder unter A.

Es folgen Niere Nr. 11 und Nr. 18, mit je 25 Minuten. Bei Nr. 11 sind die Tubuli stärker desquamiert und verfettet. In den Tubuluslumina Eiweiß. In Nr. 18 sind die Tubulusepithelien ebenfalls mittelstark bis stark tropfenförmig verfettet. In den Glomerulaschlingen teilweise Erythrocytenanballungen.

Niere Nr. 9 und Nr. 12 waren 26 Minuten anoxisch. In Nr. 9 wieder Zeichen der Eiweißausscheidung, weiter die Zeichen einer Pyelonephritis. Nr. 12 bietet das Bild der völligen Nekrose.

Die längste Anoxiezeit hatten die Organe Nr. 7 und Nr. 3 mit 27 bzw. 30 Minuten. Bei Niere Nr. 7 findet sich in den Tubuluslichtungen geronnenes Eiweiß, die Glomerula sind unauffällig. Bei Nr. 3 ist das Interstitium in Mark und Rinde ödematös verbreitert.

D. Diskussion

Als auffallendster Befund zeigte sich eine Schädigung des Tubulären Apparates, die morphologisch im Austritt von Eiweiß in die Tubuluslichtungen, in Trüber Schwellung, teilweiser Desquamation sowie Verfettung der Tubulusepithelien ihren Ausdruck fand.

Die Glomerula waren weit weniger angegriffen. So fanden sich an ihnen nur an drei Organen morphologische Veränderungen (Präparat Nr. 8, Nr. 14, Nr. 18): Eine teilweise Hyaline Verquellung einzelner Glomerula (Nr. 8), Erythrocytenanballungen in einzelnen Glomerulaschlingen im Sinne des SLUDGE-Phänomens (Nr. 14) sowie vereinzelt Verstopfungen der Gefäßschlingen durch ein körniges, nicht weiter identifizierbares Material (Nr. 18).

Die morphologischen Veränderungen an den einzelnen Nieren als Ausdruck ihrer Schädigung erklären sich aus den vorgegebenen unphysiologischen Bedingungen des Versuches. So führt die Unterkühlung, einerseits zur möglichst langen Erhaltung der Organe nötig, andererseits doch zu einer minderen Durchblutung und damit auf die Dauer zur Hypoxie. Den gleichen Effekt bewirkt die angewendete Perfusionslösung, die zu $\frac{2}{3}$ aus Plasmaexpandern (Hämaccel, Macrodex) und nur zu $\frac{1}{3}$ aus Blut, also Sauerstofftransportierender Flüssigkeit bestand. Die Hauptursache der Organschädigungen dürfte jedoch in der Anoxiezeit zwischen Entnahme der Nieren und ihrem Anschluß an die Herz-Lungenmaschine liegen. Die in drei Organen zu beobachtenden entzündlichen Veränderungen (Nr. 2, Nr. 6, Nr. 9), haben wohl schon vor der Transplantation bestanden und stehen in keinem Zusammenhang mit der Perfusion.

Sämtliche Veränderungen, besonders Eiweißaustritt durch Tubulusschädigung und Verfettung der Tubulusepithelien durch Hypoxie, traten um so massiver auf, je länger die Perfusion andauerte, bzw. je länger die Anoxiezeit war.

So fanden sich bei Anoxiezeiten, die unter 20 Minuten lagen, lediglich eine einzige, hauchförmige Verfettung (Präparat Nr. 10), während beispielsweise der Grad der Verfettung in der Niere Nr. 18 mit einer 25-minütigen Anoxie am stärksten ausgeprägt war.

Sieht man von der völligen Zerstörung zweier Organe ab (Nr. 12 und Nr. 16), so kann man zusammenfassend sagen, daß die morphologischen Nierenveränderungen im allgemeinen gering sind, so daß auf Grund dieser Tatsache durchaus anzunehmen ist, daß die Nieren nach 20 - 30-stündiger Perfusion vital sind.

E. Zusammenfassung

Es wurden 18 Hundenieren in einer neu entwickelten Apparatur zwischen 5 und 80 Stunden isoliert perfundiert, sodann histologisch aufgearbeitet und untersucht. Die aufgetretenen morphologischen Veränderungen, vornehmlich am Tubulären Apparat, waren gering, so daß die Methode der isolierten Perfusion durchaus geeignet erscheint, Nieren über längere Zeit vital zu erhalten.

Literaturverzeichnis:

- 1) H. Bunte, Deutsches Ärzteblatt, März 67, Heft 12, S. 633

Lebenslauf

Am 3. Januar 1939 wurde ich als Sohn des Berufsoffiziers Leo Bogdan und seiner Ehefrau, der Lehrerin Hertha Bogdan, geb. Haak in Kowna/Litauen geboren.

Nach Umsiedlung und Flucht besuchte ich die Volksschule Kriegenbrunn bei Erlangen, von der ich 1951 in das Humanistische Gymnasium "Fridericianum" zu Erlangen eintrat, an dem ich 1960 die Reifeprüfung ablegte.

Im WS 1960/61 immatrikulierte ich mich an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen und begann mit dem Studium der Humanmedizin.

Das Medizinische Staatsexamen legte ich im März 1967 an der Universität Erlangen ab.

Die Medizinalassistentenzeit vom 1. 4. 1967 - 31. 3. 1969 absolvierte ich an Kliniken in Köln, Mönchengladbach, Olpe, am Pathologischen Institut der Universität Erlangen sowie in einer Landpraxis in Hagenbach/Pfalz.

Am 1. 6. diesen Jahres beginne ich mit der Fachausbildung zum Urologen an der Freien Universität Berlin.

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990
